

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年7月28日 (28.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/067905 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/05,
9/10, 47/24, 47/40, 47/44, A61P 25/20

味 繁 (MASUMI, Shigeru) [JP/JP]; 〒7720017 徳島県
鳴門市撫養町立岩字五枚65-2 Tokushima (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/000064

(74) 代理人: 三枝 英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.); 〒
5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜
T N Kビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2005年1月6日 (06.01.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-006409 2004年1月14日 (14.01.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式
会社大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL
FACTORY, INC.) [JP/JP]; 〒7728601 徳島県鳴門市撫
養町立岩字芥原115 Tokushima (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武田 光市
(TAKEDA, Koichi) [JP/JP]; 〒7710204 徳島県板野郡
北島町鯛浜字西の須51-108 Tokushima (JP). 松
田 憲治 (MATSUDA, Kenji) [JP/JP]; 〒7710218 徳島
県板野郡松茂町住吉字住吉開拓60-2 グリーン
シャトゥラピユタ105号 Tokushima (JP). 寺尾 敏
光 (TERAO, Toshimitsu) [JP/JP]; 〒7720015 徳島県鳴
門市撫養町北浜字宮の東165 Tokushima (JP). 井上
忠昭 (INOUE, Tadaaki) [JP/JP]; 〒7700021 徳島県徳
島市佐古一番町18-11-1001 Tokushima (JP). 今
川 昂 (IMAGAWA, Takashi) [JP/JP]; 〒6511123 兵庫
県神戸市北区ひよどり台2-31-1 Hyogo (JP). 倍

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

WO 2005/067905 A1

(54) Title: PROPOFOL-CONTAINING FAT EMULSION PREPARATION

(54) 発明の名称: プロポフォル含有脂肪乳剤

(57) Abstract: Propofol-containing fat emulsion preparations capable of alleviating angialgia at administration without the mixing of a topical anesthetic, such as lidocaine; and a process for producing the same. The fat emulsion preparations are characterized in that 0.1 to 5 w/v% of propofol, 2 to 20 w/v% of oil component, 0.4 to 10 w/v% of emulsifier and 0.02 to 0.3 w/v% of at least one compound selected from the group consisting of cyclodextrin, its derivatives and pharmacologically acceptable salts thereof are contained so as to have the form of a fat emulsion.

(57) 要約: リドカインなどの局所麻酔剤を配合することなく投与時の血管痛を軽減させたプロポフォル含有脂肪乳剤およびその製造法を提供するものであって、該脂肪乳剤は、プロポフォル0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%、乳化剤0.4-10w/v%およびシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物0.02-0.3w/v%を含み、脂肪乳剤形態であることを特徴とする。

明 細 書

プロポフォール含有脂肪乳剤

技術分野

[0001] 本発明は、投与時の血管痛を軽減されたプロポフォール含有脂肪乳剤に関する。

背景技術

[0002] プロポフォール(2,6-ジイソプロピルフェノール)は、催眠性を有する脂溶性物質である。プロポフォールは、水に殆ど溶けないため、一般に、油性成分および乳化剤を利用して、静脈内注射乃至点滴により直接血液中に投与することができる水中油滴型脂肪乳剤の形態に調製されている。該脂肪乳剤は、全身麻酔薬、鎮静薬などとして汎用されている(例えば、米国特許第5,714,520号明細書参照)。その市販品としては、例えば1% DiprivanTM injection (AstraZeneca)などが知られている。

[0003] しかし、該製剤の静脈内注射乃至点滴による投与時には、副作用として高頻度で強い疼痛(血管痛)が発現することが報告されている(例えば、W. Klemment, J. O. Arndt: British Journal of Anaesthesia, 1991; 67: 281-284参照)。

[0004] この問題は、上記脂肪乳剤中に無痛化に有効な量のリドカインなどの局所麻酔剤を配合することによって解決できる。しかしながら、従来のプロポフォール含有脂肪乳剤は、これにリドカインなどの局所麻酔剤を配合すると、乳剤の安定性が急速に失われ、短時間内に、通常30分以内に、エマルジョン粒子が巨大化したり、エマルジョンが破壊されて水相と油相とに分離したりして、注射乃至点滴による投与ができなくなる欠点を有している(E. E. M. Lilley, et al., Anaesthesia, 1996; 51: 815-818参照)。

[0005] リドカインなどの配合によって乳化安定性が急激に低下するという重大な欠点を緩和する手段として、例えば、プロポフォール含有脂肪乳剤を構成する水相中に更に安定化剤としてHLB10以上の親水性界面活性剤、例えばポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油などを存在させ且つpHを3.0-6.5に調節する技術が提案されている(特開2002-179562号公報参照)。この提案された技術によれば、得られる脂肪乳剤におけるエマルジョンの破壊はある程度防止できるが、安定化剤として使用する親水性界面活性剤自体が安全性の低いものであるため、得られる脂肪乳剤は、その安全性に問

題が生じる不利がある。

[0006] 一方、プロポフォルに特定のシクロデキストリン化合物を配合した水溶液およびその凍結乾燥製剤が、血管痛を軽減したプロポフォル含有製剤として提案されている(欧州特許出願公開第02/074200号明細書(米国特許出願公開第2003-73665号明細書)、欧州特許出願公開第03/063824号明細書など参照)。

[0007] しかしながら、これらの提案された製剤は、油性成分を含まない水溶液形態(またはその凍結乾燥品形態)である。これらの文献に記載の技術は、脂肪乳剤ではなくて、これに代って水溶液形態に調製することによって、血管痛の発生を防止乃至軽減しようとするものである。従って、上記提案はプロポフォル脂肪乳剤における乳剤の安定性(乳化安定性)は損なうことなく、該脂肪乳剤の投与時における血管痛を防止乃至軽減しようとするものではない。しかも、提案された製剤は、プロポフォル自体が脂溶性物質であって水に殆ど溶けないという特有の性質を有するために、その可溶化には、プロポフォルに対して少なくとも等モル量の、水溶液全体中に約3-80w/v%もの、多量のシクロデキストリン化合物を配合する必要がある。このような多量のシクロデキストリン化合物を利用した製剤を用いると、該化合物自体の毒性、副作用を無視できない。実際にその投与によれば、浸透圧の上昇や溶血性が増大するなどの問題があることが知られている(例えば前記米国特許出願公開第2003-73665号明細書参照)

このように、乳化安定性を損なうことなく、その安全性、投与時における疼痛発生などを防止乃至軽減したプロポフォル脂肪乳剤は、尚、開発されていない現状にある。

特許文献1:特開2002-179562号公報

特許文献2:米国特許出願公開第2003-73665号明細書

特許文献3:欧州特許出願公開第03/063824号明細書

非特許文献1:W. Klemment; J. O. Arndt: British Journal of Anaesthesia, 1991; 67: 281-284

非特許文献2:E. E. M. Lilley, et al., Anaesthesia, 1996; 51: 815-818

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明の目的は、安全性が高く且つ乳化安定性に優れており、しかも投与時の血管痛を軽減した改善されたプロポフォール含有脂肪乳剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、プロポフォール、油性成分、乳化剤およびシクロデキストリン化合物のそれぞれ所定量を組合せて配合したプロポフォール含有脂肪乳剤によれば、上記目的を達成できるという事実を発見した。本発明は、この知見を基礎として更に研究を重ねた結果、完成されたものである。本発明は、下記項1-11に記載の脂肪乳剤、脂肪乳剤の製造方法などを提供するものである。
- [0010] 項1. 静脈内投与または点滴投与時の血管痛が軽減されたプロポフォール含有脂肪乳剤であって、プロポフォール0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%、乳化剤0.4-10w/v%およびシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物(以下、この化合物を「シクロデキストリン化合物」と略称することがある)0.02-1w/v%を含む脂肪乳剤。
- [0011] 項2. 油性成分が天然のトリグリセリドおよび合成のトリグリセリドからなる群から選ばれる少なくとも1種であり且つ乳化剤が天然のリン脂質および合成のリン脂質からなる群から選ばれる少なくとも1種である項1に記載の脂肪乳剤。
- [0012] 項3. 油性成分が大豆油であり且つ乳化剤が卵黄レシチンである項2に記載の脂肪乳剤。
- [0013] 項4. シクロデキストリン化合物が2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンからなる群から選ばれる少なくとも1種である項1に記載の脂肪乳剤。
- [0014] 項5. 油性成分が大豆油であり、乳化剤が卵黄レシチンであり且つシクロデキストリン化合物が2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンからなる群から選ばれる少なくとも1種である項1に記載の脂肪乳剤。
- [0015] 項6. プロポフォール0.5-3w/v%、油性成分3-10w/v%、乳化剤0.5-7w/v%およびシクロデキストリン化合物0.05-0.5w/v%を含む項1に記載の脂肪乳剤。

- [0016] 項7. プロポフォル0.5-3w/v%、油性成分3-10w/v%、乳化剤0.5-7w/v%およびシクロデキストリン化合物0.05-0.2w/v%を含む項1に記載の脂肪乳剤。
- [0017] 項8. プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む混合物を水中に乳化後、得られるエマルジョンにシクロデキストリン化合物を加えることを含む項1に記載の脂肪乳剤の製造方法。
- [0018] 項9. プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む混合物を、シクロデキストリン化合物を溶解させた水溶液中に加え、得られる混合物を乳化することを含む項1に記載の脂肪乳剤の製造方法。
- [0019] 項10. プロポフォル0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%および乳化剤0.4-10w/v%を含む脂肪乳剤の静脈内投与または点滴投与による血管痛を軽減する方法であって、該脂肪乳剤中に更にシクロデキストリン化合物0.02-1w/v%を配合する工程を含む方法。
- [0020] 項11. 静脈内投与または点滴投与時の血管痛が軽減されたプロポフォル含有脂肪乳剤の製造のためのシクロデキストリン化合物の使用であって、該脂肪乳剤がプロポフォル0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%、乳化剤0.4-10w/v%およびシクロデキストリン化合物0.02-1w/v%を含むものである上記使用。
- 本発明は、油性成分、乳化剤およびシクロデキストリン化合物を所定量併用する時には、これらの各成分が相互に作用しあって、乳化安定性に優れた脂肪乳剤が得られ、しかもこの脂肪乳剤には従来のこの種プロポフォル含有脂肪乳剤が避けられなかった、投与時に副作用として血管痛を伴うという重大な欠点が見られないという事実の発見を基礎として完成されたものである。
- [0021] 即ち、本発明脂肪乳剤は、以下の如き利点を有している。
- (1) リドカインなどの局所麻酔剤を配合することなく、投与時における血管痛などの副作用を顕著に軽減できる、
 - (2) 該リドカインなどの配合に伴われる乳化安定性の低下を回避できる、
 - (3) 乳化安定性の低下を改善するために、安全性の低いポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油などの界面活性剤を配合する必要はなく、従って安全性が高い。
- [0022] 本発明脂肪乳剤に認められるこれらの特有の効果の詳細は、後記実施例に示すと

おりである。

[0023] 以下、本発明プロポフォル含有脂肪乳剤につき詳述する。

[0024] プロポフォル

プロポフォルは、例えば前記特開2002-179562号公報にも記載されているとおり、医薬品分野で全身麻酔薬、鎮静薬などとして利用できることの知られている化合物である。該化合物の水に対する溶解性は、その有効投与量との関連においてかなり低い。本発明脂肪乳剤において、該プロポフォルは、一般には、全脂肪乳剤に対して0.1-5w/v%の量で存在させる。

[0025] 本明細書において、例えば本発明脂肪乳剤を構成する各成分の配合量(濃度)について用いられる「w/v%」は、各成分重量(g)/全脂肪乳剤の容積100mLを意味する。

[0026] 油性成分および乳化剤

本発明脂肪乳剤において、油性成分(脂肪)としては、通常植物油(天然のトリグリセライド)を使用することができる。その具体例としては、例えば大豆油、綿実油、菜種油、胡麻油、サフラワー油、コーン油、落花生油、オリーブ油、ヤシ油、シソ油、ヒマシ油などを挙げることができる。

[0027] また、該油性成分は、例えば2-リノレオイル-1,3-ジオクタノイルグリセロールなどの化学合成トリグリセリドであつてもよく、中鎖トリグリセリド(MCT)、例えば炭素数8-10のトリグリセリドであつてもよい。かかる中鎖トリグリセリド(MCT)を主成分とする市販品としては、商品名:「ココナード」(COCONARDTM、花王社)、「ODOTM」(日清製油社)、「ミグリオール」(MyglyolTM、SASOL社)、「パナセート」(PanasateTM、日本油脂社)などを例示できる。

[0028] 更に、油性成分は上記植物油および中鎖トリグリセリドに限ることなく、例えば動物油、鉱油、合成油、精油などであつてもよい。

[0029] これらはその1種を単独で利用することもでき、2種以上を併用することもできる。2種以上を併用する場合は、併用される各成分は、植物油、中鎖トリグリセリド、動物油、鉱油などの同一群から選択される必要はなく、異なる群から選択することが可能である。

[0030] 乳化剤としては、代表的には、天然のリン脂質である卵黄レシチン、卵黄ホスファチ

ジルコリン、大豆レシチン、大豆ホスファチジルコリン、それらを水素添加した水添卵黄レシチン、水添卵黄ホスファチジルコリン、水添大豆レシチン、水添大豆ホスファチジルコリンなどを挙げることができる。また、乳化剤は化学合成したリン脂質でもよい。該化学合成したリン脂質には、ホスファチジルコリン(ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリンなど)、ホスファチジルグリセロール(ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルグリセロールなど)、ホスファチジルエタノールアミン(ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミンなど)などが含まれる。

[0031] これら乳化剤は1種を単独でまたは2種以上を混合して利用することができる。これらのうちで、好ましい乳化剤は卵黄レシチン、卵黄ホスファチジルコリン、大豆レシチンおよび大豆ホスファチジルコリンである。

[0032] 上記油性成分および乳化剤は予めこれらを混合し、混合物を水中に乳化したエマルジョンの形態であってもよい。該エマルジョンの調製方法(乳化分散方法)は当業界でよく知られている。例えば両者の混合物に注射用水を加えて粗乳化後、得られる粗乳化液を適当な高圧乳化機などを利用して乳化(精乳化)する方法によることができる。粗乳化は、より詳しくは、例えば特殊機化工業社製T.K.ホモキサーなどのホモキサーを用いて、通常5000回転/分以上で5分間以上を要して実施できる。精乳化は、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなどを用いて実施できる。高圧ホモジナイザーを用いる場合、一般には約200kg/cm²以上の圧力条件下に、2-50回程度、好ましくは5-20回程度通過させることにより実施することができる。これらの混合乳化操作は、常温下にも実施してもよく、若干の加温操作(通常40-80℃程度)を採用して実施してもよい。

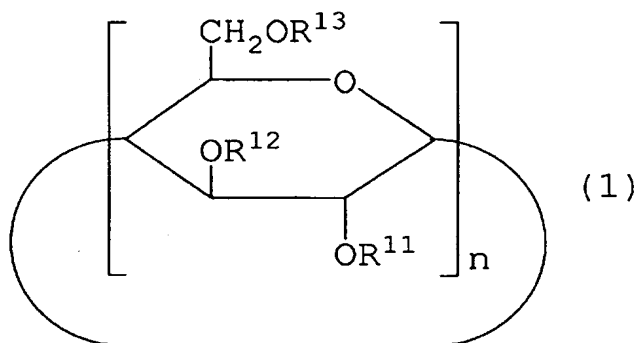
[0033] 油性成分および乳化剤の配合割合は、乳化液が得られる限り特に限定されるものではない。通常、油性成分は本発明脂肪乳剤中に2-20w/v%の範囲、好ましくは3-10w/v%の範囲、乳化剤は本発明脂肪乳剤中に0.4-10w/v%の範囲、好ましくは

0.5-7w/v%の範囲で存在させる。この範囲内での利用によって、本発明所期の血管痛を防止乃至軽減された安定なプロポフォール脂肪乳剤を得ることができる。

[0034] シクロデキストリン化合物

本発明脂肪乳剤には、シクロデキストリン、その誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を配合することが重要である。ここでシクロデキストリンとは、6-12個のグルコース単位からなる環状オリゴ糖をいう。該シクロデキストリンの誘導体とは、シクロデキストリンを構成するグルコースの2,3,6位の水酸基の一部または全てが他の官能基で置換された化合物をいう。上記シクロデキストリンおよびその誘導体の具体例としては、下記一般式(1)で表される化合物を挙げることができる。

[0035] [化1]



[0036] (式中、 n は6-12の整数、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は同一または異なって水素原子、アルキル基、モノヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基、スルホアルキル基、カルボキシアルキル基または糖残基を示す。 n 個の R^{11} は同一であっても異なってもよい。 n 個の R^{12} も同一であっても異なってもよい。また、 n 個の R^{13} も同一であっても異なってもよい。)

上記においてアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどの C_{1-4} アルキル基を例示することができる。モノヒドロキシアルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピルなどのモノヒドロキシ- C_{1-4} アルキル基を例示することができる。ジヒドロキシアルキル基としては、例えばジヒドロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピルなどのジヒドロキシ- C_{1-4} アルキル基を例

示することができる。スルホアルキル基としては、例えばスルホメチル、2-スルホエチル、スルホブチルなどのスルホ-C₁₋₄-アルキル基を例示することができる。カルボキシアルキル基としては、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシ-C₁₋₄-アルキル基を例示することができる。また、糖残基としては、例えばグルコシル基、マルトシル(maltosyl)基、パノシル(panosyl)基などを例示することができる。

[0037] 本発明においてシクロデキストリン化合物として利用される好ましい化合物には、一般式(1)において、 $n=6$ である α -シクロデキストリンもしくはその誘導体; $n=7$ である β -シクロデキストリンもしくはその誘導体; $n=8$ である γ -シクロデキストリンもしくはその誘導体;および $n=9$ である δ -シクロデキストリンもしくはその誘導体が包含される。これらの好ましいシクロデキストリン誘導体の具体例としては、シクロデキストリンのアルキル誘導体、ヒドロキシアルキル誘導体、スルホアルキルエーテル誘導体または糖結合誘導体を挙げることができる。このシクロデキストリンのアルキル誘導体には、ジメチル α -シクロデキストリン、ジメチル β -シクロデキストリン、ジメチル γ -シクロデキストリンなどが含まれる。シクロデキストリンのヒドロキシアルキル誘導体には、2-ヒドロキシプロピル α -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル γ -シクロデキストリンなどが含まれる。シクロデキストリンのスルホアルキルエーテル誘導体には、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル γ -シクロデキストリンなどが含まれる。シクロデキストリンの糖結合誘導体には、グルコシル α -シクロデキストリン、グルコシル β -シクロデキストリン、グルコシル γ -シクロデキストリン、マルトシル α -シクロデキストリン、マルトシル β -シクロデキストリン、マルトシル γ -シクロデキストリンなどが含まれる。これらの内では、特に2-ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンが好ましい。

[0038] またシクロデキストリンおよびその誘導体の薬理的に許容される塩類としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩などを例示することができる。

[0039] 本発明脂肪乳剤中へのシクロデキストリン化合物の配合量は、一般に0.02-1w/v%程度の範囲、好ましくは0.05-0.5w/v%程度の範囲、更に好ましくは0.05-0.2w/v%程度の範囲から適宜選択することができる。この範囲内でのシクロデキストリン化合物の

配合によって、得られる脂肪乳剤の安全性を低下させることなく、本発明所期の効果を奏するプロポフォール脂肪乳剤を得ることができる。

[0040] その他の添加剤

本発明プロポフォール含有脂肪乳剤またはその調製に利用される前記エマルジョンには、特に必要ではないが、所望により、この種脂肪乳剤中に添加配合できることの知られている各種の添加剤の適当量を更に添加配合することもできる。該添加剤としては、例えば酸化防止剤、抗菌剤、pH調整剤、等張化剤などを挙げることができる。酸化防止剤の具体例としては、メタ重亜硫酸ナトリウム(抗菌剤としても作用する)、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、亜硫酸カリウム、チオ硫酸ナトリウムなどを例示することができる。抗菌剤としては、例えばカプリル酸ナトリウム、安息香酸メチル、メタ重亜硫酸ナトリウム(酸化防止剤としても作用する)、エデト酸ナトリウムなどが挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、酢酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、水酸化ナトリウムなどを使用できる。等張化剤としてはグリセリン;ブドウ糖、果糖、マルトースなどの糖類;ソルビトール、キシリトールなどの糖アルコール類などを使用できる。これらの内、油性材料は、乳化液を構成する油性成分などに予め混合して利用することができる。水溶性材料は、注射用水に混合するか、または得られる乳化液の水相中に添加配合することができる。これらの添加配合量は、当業者にとり自明であり、従来知られているそれらの添加配合量と特に異ならない。

[0041] 更に、本発明プロポフォール含有脂肪乳剤およびその調製のためのエマルジョンには、所望により、乳化安定性を改善するための安定化剤を添加することができる。該安定化剤には、通常の界面活性剤などが含まれる。この界面活性剤の中には、本発明者らがこの種の脂肪乳剤について安定化効果を新たに見出した以下の(a)〜(c)に記載の物質が含まれる(国際公開第2004/052354号パンフレット参照)。この文献の記載を引用して本明細書に組み込む。

[0042] (a) グリセロール部分にエステル化している脂肪酸が、炭素数10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸、好ましくは炭素数が12-18の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸である、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジレイノシトールおよびホスファチジルセリンからなる群から選

ばれるリン脂質の少なくとも1種、

(b) ポリアルキレングリコールで修飾されたホスファチジルエタノールアミンであって、グリセロール部分にエステル化している脂肪酸が炭素数10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸、好ましくは炭素数が14-18の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸であるリン脂質誘導体の少なくとも1種、

(c) 炭素数10-22の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸、好ましくは炭素数が10-20の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和もしくは不飽和脂肪酸からなる群から選ばれる少なくとも1種、

本発明脂肪乳剤

本発明脂肪乳剤は、前記プロポフォル、油性成分、乳化剤、シクロデキストリン化合物および必要に応じて添加される添加剤の所定量を混合・乳化することにより調製される。

[0043] 各成分の特に好適な組合せとしては、油性成分が大豆油であり、乳化剤が卵黄レシチンであり且つシクロデキストリン化合物が2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンからなる群から選ばれる少なくとも1種である組合せを挙げることができる。

[0044] 各成分の好適な配合割合および特に好適な配合割合(最終濃度)をまとめると、下記表1に示す通りである。

[0045] [表1]

成 分	好適な配合割合	特に好適な配合割合
プロポフォル	0.1 - 5w/v%	0.5 - 3w/v%
油 性 成 分	2 - 20w/v%	3 - 10w/v%
乳 化 剤	0.4 - 10w/v%	0.5 - 7w/v%
シクロデキストリン化合物	0.02 - 1w/v%	0.05 - 0.2w/v%
注 射 用 水	適 量	

[0046] 各成分の混合・乳化方法は、乳化液が得られる限り特に制限されず、一般的方法に従って実施することができる。例えば、プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む混合物を水中に乳化後、得られるエマルジョンにシクロデキストリン化合物を添

加する方法によって、本発明の所望の脂肪乳剤を得ることができる。

[0047] また、例えば、シクロデキストリン化合物を水に溶解させた水溶液中に、プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む混合物を加え、得られる混合物を乳化する方法によっても、本発明の所望の脂肪乳剤を得ることができる。

[0048] 更に、予め油性成分と乳化剤とを含む脂肪乳剤を調製した後、この脂肪乳剤にプロポフォルとシクロデキストリン化合物とを添加し、得られる混合物を乳化することによっても本発明の所望の脂肪乳剤を得ることができる。

[0049] 以上の各方法(乳化分散方法)において採用できる乳化液を得る手段は、当業界でよく知られている。例えば特殊機化工業社製T.K.ホモキサーなどのホモキサーを用いて、通常5000回転/分以上で5分間以上を要する粗乳化手段および高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなどを用いた精乳化手段を採用することができる。高圧ホモジナイザーを用いる精乳化は、一般には約200kg/cm²以上の圧力条件下に、2-50回程度、好ましくは5-20回程度通過させることにより実施できる。また、各乳化操作は、常温下を実施してもよく、若干の加温操作(通常55-80℃程度)を採用して実施してもよい。

[0050] かくして得られる本発明脂肪乳剤は、必要に応じてそのpHを所望の値に調整した後、常法に従って、濾過、滅菌して製品とすることができる。

[0051] 本発明プロポフォル含有脂肪乳剤のpHは、通常5.0-9.0程度、好ましくは6.0-8.0程度に調整することができる。

[0052] 濾過は通常のメンブランフィルターを使用して実施することができる。滅菌は、例えば高圧蒸気滅菌、熱水浸漬滅菌、シャワー滅菌などにより行い得る。より好ましい滅菌操作としては、例えばオートクレーブを利用した高圧蒸気滅菌(例えば121℃、12分)操作を挙げることかできる。

[0053] 本発明は、またプロポフォル含有脂肪乳剤の注射投与または点滴投与による血管痛を軽減する方法であって、該脂肪乳剤中にシクロデキストリン化合物0.02-1w/v%を配合する工程を含む方法を提供するものである。

[0054] この方法は、前記した本発明脂肪乳剤の調製方法、即ち各成分の混合・乳化方法と同様にして実施することができる。

- [0055] 更に、本発明は、本発明プロポフォール含有脂肪乳剤の製造のためのシクロデキストリン化合物の使用をも提供する。

発明の効果

- [0056] 本発明脂肪乳剤(脂肪乳剤)は、プロポフォール、油性成分、乳化剤およびシクロデキストリン化合物のそれぞれ所定量を組合せ利用したこと、特に所定量のシクロデキストリン化合物を配合したことに基づいて、その投与時における血管痛の発生を顕著に軽減できる効果を奏し得る。
- [0057] シクロデキストリン化合物の配合量自体は、毒性や副作用(溶血性)などが問題とならない少量であるため、本発明脂肪乳剤は安全性が高い特徴を有している。
- [0058] また、本発明脂肪乳剤は、乳化安定性、特に温度変化に対する乳化安定性に優れている。即ち、本発明脂肪乳剤は、これに高圧蒸気滅菌などの加熱滅菌操作を施す場合にも、該操作によってその乳化安定性が損なわれることなく維持される。本発明脂肪乳剤を構成する脂肪粒子の平均粒径は、約 $0.3\mu\text{m}$ 以下と微細であり、滅菌前後でこの粒子径が実質的に変化しない特徴を有している。しかも、上記優れた乳化安定性は、長時間(例えば 40°C 下で6ヶ月)の保存によっても維持される。加えて、本発明脂肪乳剤は、単に優れた乳化安定性を長期間維持するのみならず、上記加熱滅菌操作やその後の長期保存などによっても、有効成分とするプロポフォールの活性が、殆ど低下しないという優れた特徴をも有している。本発明者らはこのプロポフォールの活性が、例えば本発明脂肪乳剤を 40°C 下に6ヶ月保存しても実質的に低下しないことを確認している。

図面の簡単な説明

- [0059] [図1]本発明プロポフォール含有脂肪乳剤の投与時に認められる血管痛軽減の程度を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

- [0060] 以下、本発明を更に詳しく説明するため実施例を挙げる。

実施例1-4

(1) 下記表2に示す各成分からなる本発明脂肪乳剤(全量100mL)を、以下の通り調製した。

[0061] [表2]

成 分	100mL当りの量				
	対 照 (1%ディプリ バン注)	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
HP- β -CyD	—	0.02g	0.05g	0.1g	0.2g
プロポフォル	1g	1g	1g	1g	1g
大 豆 油	10g	10g	10g	10g	10g
卵黄レシチン	1.2g	1.2g	1.2g	1.2g	1.2g
グリセリン	2.21g	2.21g	2.21g	2.21g	2.21g
注 射 用 水	適量	適量	適量	適量	適量

[0062] 尚、表中の各成分としては次のものを使用した。

[0063] プロポフォル(ALBEMARLE社)

大豆油(精製大豆油;日清製油社)

卵黄レシチン(精製卵黄レシチン;キューピー社)

HP- β -CyD(2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、「CavitronTM 82003」、Cargill社)

即ち、表2に記載の各成分中、プロポフォルおよび大豆油を混合し、混合物に次いで卵黄レシチンを添加した後、更にこのものに最終濃度が2.21w/v%となる量のグリセリンを注射用水に溶解した液を加え、ポリトロン(POLYTRONTM)ホモジナイザー(KINEMATICA社)を用いて窒素気流下、加温下に、25000回転/分で10分間を要して粗乳化した。その後、得られる粗乳化液にHP- β -CyDを添加した。

[0064] 次いで、高圧ホモジナイザー(APV社)を用いて、粗乳化液を平均粒子径が $0.3\mu\text{m}$ 以下となるまで、窒素気流下、乳化温度40-80℃、乳化圧550kg/cm²で精乳化した。

[0065] 得られた乳化液に塩酸または水酸化ナトリウムを加えて、そのpHを所定の値(pH5-8の)に調整後、10mL容のガラスバイアルに10mLずつ充填し、密封した後、高圧蒸気滅菌を施し、脂肪乳剤試料を得た。

[0066] 得られた脂肪乳剤は、pH5-8の範囲において、高圧蒸気滅菌後にも結晶析出の見られない乳化安定性の優れたものであり、乳化粒子の粒子径は約200nmであり、

微細均整であった。

- [0067] 得られた脂肪乳剤試料について、下記の通り血管痛の評価試験を実施した。尚、この試験には、市販の1% DiprivanTM injection (AstraZeneca, その組成は前記表2に併記する通りである)を利用した。

試験例1(血管痛評価試験)

ラット大腿動脈に脂肪乳剤試料を投与し、投与血管近傍の筋電図を測定することにより、血管痛の程度を評価した。この方法に従う筋電図の測定によって血管痛が評価できることは、例えば以下の文献に記載される通りである。

文献名: R. Ando, A. Yonezawa, C. Watanabe and S. Kawamura. "An assessment of vascular pain using the flexor reflex in anesthetized rats." Methods Find Exp Clin Pharmacol., 2004 Mar; 26(2): 109-15

試験は次の通り実施した。即ち、7-9週齢SD系雄性ラットを4群に分け、各群(1群3匹)のラットをウレタン麻酔し、右後肢術野ならびに電極刺入部を剃毛した後、背位に固定した。脂肪乳剤試料投与用として右浅後腹壁動脈内にポリエチレンカテーテルを留置した後、ボールマンケージに伏臥位に保定した。筋電図測定用の同心型針電極および不関電極を右後肢に設置し、生体アンプ(AB-621G、日本光電社)に誘導した。

- [0068] 筋電図測定は脂肪乳剤試料投与前より実施した。手術後1時間以上経過して筋電図波形が安定した後に、留置したポリエチレンカテーテルより、1% DiprivanTM injectionの0.05mLを投与し、投与後に筋電図測定を行って筋電図のピーク下面積を算出した(この値を基準値とする)。

- [0069] 次いで、1% DiprivanTM injectionの投与1時間後に、各群ラットのそれぞれに実施例1-4で得た脂肪乳剤試料(pH8に調整したもの)のそれぞれ0.05mLを投与し、投与後に、同様にして筋電図波のピーク下面積を算出した。

- [0070] 各群ラットのそれぞれについて得られた値を、同じラットについて得られた前記基準値と対比して、その百分率(「筋電図面積比率」という、%)を求め、これを血管痛の指標とした。この試験により得られる上記指標は、痛みの感受性の個体差を除くことができるものである。この指標が100%以下の場合、1% DiprivanTM injectionに比べて血

管痛が軽減されていることを意味する。また、その値(筋電図面積比率)が小さいほど、血管痛軽減効果が大きいことを意味する。

- [0071] 各脂肪乳剤試料投与群(1-4群)について求められた筋電図面積比率(%)の結果を、各群ラットのMEAN±SDにて、図1に示す。
- [0072] 図1に示される結果より、本発明脂肪乳剤試料(実施例1-4で調製したもの)の投与によれば、その投与前(1% DiprivanTM injection投与後)に比して、筋電図ピーク下面積が顕著に低下し、このことから、本発明脂肪乳剤は、その投与時における血管痛が非常に軽減されることが明らかである。

産業上の利用可能性

- [0073] 本発明プロポフォル脂肪乳剤は、乳化安定性を損なうことなく、その安全性に優れており、しかも投与時における疼痛発生を防止乃至軽減したものであり、全身麻酔薬、鎮静薬などの医薬品として有用である。

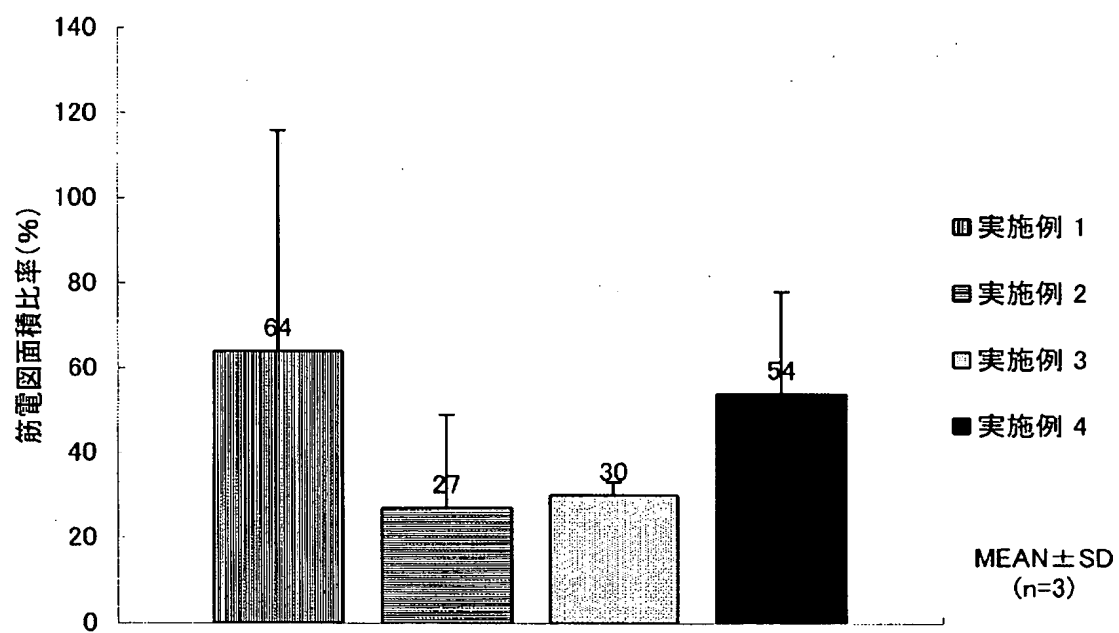
請求の範囲

- [1] 静脈内投与または点滴投与時の血管痛が軽減されたプロポフォール含有脂肪乳剤であって、プロポフォール0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%、乳化剤0.4-10w/v%およびシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物0.02-1w/v%を含む脂肪乳剤。
- [2] 油性成分が天然のトリグリセリドおよび合成のトリグリセリドからなる群から選ばれる少なくとも1種であり且つ乳化剤が天然のリン脂質および合成のリン脂質からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載の脂肪乳剤。
- [3] 油性成分が大豆油であり且つ乳化剤が卵黄レシチンである請求項2に記載の脂肪乳剤。
- [4] シクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物が2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載の脂肪乳剤。
- [5] 油性成分が大豆油であり、乳化剤が卵黄レシチンであり且つシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物が2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載の脂肪乳剤。
- [6] プロポフォール0.5-3w/v%、油性成分3-10w/v%、乳化剤0.5-7w/v%およびシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物0.05-0.5w/v%を含む請求項1に記載の脂肪乳剤。
- [7] プロポフォール0.5-3w/v%、油性成分3-10w/v%、乳化剤0.5-7w/v%およびシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれ

る少なくとも1種の化合物0.05-0.2w/v%を含む請求項1に記載の脂肪乳剤。

- [8] プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む混合物を水中に乳化後、得られるエマルジョンにシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を加えることを含む請求項1に記載の脂肪乳剤の製造方法。
- [9] シクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を溶解させた水溶液中に、プロポフォル、油性成分および乳化剤を含む混合物を加え、得られる混合物を乳化することを含む請求項1に記載の脂肪乳剤の製造方法。
- [10] プロポフォル0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%および乳化剤0.4-10w/v%を含む脂肪乳剤の静脈内投与または点滴投与による血管痛を軽減する方法であって、該脂肪乳剤中に更にシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物0.02-1w/v%を配合する工程を含む方法。
- [11] 静脈内投与または点滴投与時の血管痛が軽減されたプロポフォル含有脂肪乳剤の製造のためのシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物の使用であって、該脂肪乳剤がプロポフォル0.1-5w/v%、油性成分2-20w/v%、乳化剤0.4-10w/v%およびシクロデキストリン、その誘導体およびこれらの薬理的に許容される塩類からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物0.02-1w/v%を含むものである上記使用。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/05, 9/10, 47/24, 47/40, 47/44, A61P25/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/05, 9/10, 47/24, 47/40, 47/44, A61P25/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JP 2005-22989 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 27 January, 2005 (27.01.05), Full text (Family: none)	1-11
A	WO 02/074200 A1 (CYDEX, INC.), 26 September, 2002 (26.09.02), Full text & EP 1383445 A1 & US 2003/0055023 A1 & US 2003/0073665 A1 & JP 2004-526730 A	1-11
A	JP 6-128149 A (Japan Tobacco Inc.), 10 May, 1994 (10.05.94), Full text (Family: none)	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 February, 2005 (01.02.05)

Date of mailing of the international search report
15 February, 2005 (15.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000064

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/32135 A1 (FARMARC NEDERLAND BV OF CITCO TRUST INTERNATIONAL MANAGEMENT), 17 October, 1996 (17.10.96), Full text & AU 96/51550 A	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/05, 9/10, 47/24, 47/40, 47/44, A61P25/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/05, 9/10, 47/24, 47/40, 47/44, A61P25/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP 2005-22989 A (株式会社大塚製薬工場) 2005.01.27、全文 (ファミリーなし)	1-11
A	WO 02/074200 A1 (CYDEX, INC.) 2002.09.26、全文 & EP 1383445 A1 & US 2003/0055023 A1 & US 2003/0073665 A1 & JP 2004-526730 A	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.02.2005

国際調査報告の発送日

15.2.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 6-128149 A (日本たばこ産業株式会社) 1994.05.10、全文 (ファミリーなし)	1-11
A	WO 96/32135 A1 (FARMARC NEDERLAND BV OF CITCO TRUST INTERNATIONAL MANAGEMENT) 1996.10.17、全文 & AU 96/51550 A	1-11